

12.03.2003

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 31 MAR 2003	
WIPO	PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 10 590.1

Anmeldetag: 11. März 2002

Anmelder/Inhaber: Curacyte AG, München/DE

Bezeichnung: Hemmstoffe des Gerinnungsfaktors Xa, ihre Herstellung und Verwendung

IPC: C 07 K, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 6. März 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

BEST AVAILABLE COPY

Werner

11. März 2002

Curacyte AG

C37295 BÖ/ATe

Hemmstoffe des Gerinnungsfaktors Xa, ihre Herstellung und Verwendung

Die Erfindung betrifft neue Hemmstoffe des Gerinnungsfaktor Xa, ihre Herstellung und Verwendung zur Therapie, Prophylaxe und Diagnose von kardiovaskulären Erkrankungen und thromboembolischen Ereignissen.

Die gegenwärtig klinisch eingesetzten Antikoagulantien vom Heparin-Typ bzw. die Vitamin-K-Antagonisten werden nicht allen Anforderungen an ein „ideales“ Antithrombotikum gerecht. Deshalb wird mit kleinmolekularen Hemmstoffen der Gerinnungsenzyme, speziell von Thrombin und Faktor Xa (F Xa), nach Alternativen gesucht. Ein besonderer Vorteil von F Xa-Hemmstoffen im Vergleich zu Thrombin-Hemmstoffen könnte die geringere Blutungsneigung sein, die sich bei verschiedenen Tierversuchen gezeigt hat. So wurde bei antithrombotisch effektiven Dosen die Blutungszeit nur minimal beeinflusst (J.M. Herbert et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 276, 1030-1038, 1996; K. Sato et al., Br. J. Pharmacol. 123, 92-96, 1998).

Die ersten nichtpeptidischen Verbindungen mit hoher Affinität für F Xa waren symmetrische Bis-benzamidine ($K_i = 13 \text{ nM}$ für die wirksamste Verbindung BABCH) (J. Stürzebecher et al., Thromb. Res. 54, 245-252, 1998). Auch das Naphthamidin-Derivat DX-9065a besitzt zwei basische Gruppen und hemmt F Xa selektiv mit einem $K_i = 24 \text{ nM}$ (T. Hara et al., Thromb. Haemost. 71, 314-319, 1994). Der mit DX-9065a strukturell verwandte Inhibitor YM-60828 (K. Sato et al. Eur. J. Pharmacol. 339, 141-146, 1997) ist noch wirksamer ($K_i = 1.3 \text{ nM}$). Inzwischen wurde eine ganze Reihe weiterer bis-basischer Verbindungen beschrieben

ben, bei denen z. B. zwei Benzamidin-Reste über einen Oxazolin-Ring ($K_i = 18$ nM) (M.L. Quan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 7, 2813-2818, 1997) bzw. eine Carboxymethylalkyl-Kette ($K_i = 34$ nM) verknüpft sind (T.P. Maduskuie et al., J. Med. Chem. 41, 53-62, 1998). Nachteil der bis-basischen Verbindungen ist insbesondere die geringe Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe.

Auch Hemmstoffe für F Xa, die nur eine basische Gruppe enthalten, wurden beschrieben. N-substituierte Amidino-phenoxy-pyridine ($K_i = 0,11$ nM für BX-807834) wurden auf der Basis von BABCH entwickelt (R. Mohan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 1877-1882, 1998; G.B. Phillips et al. J. Med. Chem. 41, 3557-3562, 1998). Amide des N α -Adamantylloxycarbonyl-3-amidinophenylalanins ($K_i = 74$ nM für die wirksamste Verbindung) sind selektive Hemmstoffe des F Xa (S. Sperl et al., Biol. Chem. 381, 321-329, 2000), während N α -arylsulfonyl-aminoacylierte Ester des 3-Amidinophenylalanins eine geringe Hemmwirkung ($K_i = 840$ nM für TAPAM) besitzen (J. Stürzebecher et al., Thromb. Res. 54, 245-252, 1998). Die WO 96/10022 offenbart Hemmstoffe, die überhaupt keine starke Ladung mehr besitzen ($K_i = 3,0$ nM für die wirksamste Verbindung).

Bisher wurden nur wenige Peptide als Hemmstoffe für F Xa beschrieben, die sich von der Substrat-Sequenz Ile-Glu-Gly-Arg ableiten. Die von Kettner und Shaw (Thromb. Res. 22, 645-652, 1981) beschriebenen Chlormethylketone hemmen F Xa irreversibel und sind nicht für in vivo-Anwendungen geeignet. Dagegen sind die Peptide SEL 2489 ($K_i = 25$ nM) und SEL 2711 ($K_i = 3$ nM) außerordentlich wirksam (J. A. Ostrem et al., Biochemistry 37, 1053-1059, 1998). Auch einige Peptidyl-Arginin-Aldehyde und Peptidyl-Arginyl-Ketone wurden beschrieben, die neben Argininal oder einem Arginyl-Ketonderivat, wie z.B. Arginyl-Ketothiazol in P1-Position ein D-Arginin bzw. eine unnatürliche basische Aminosäure, wie z.B. 4-Amidinophenylalanin, 3- oder 4- Amidinopiperidinyllalanin und 4-Guanidinophenylalanin in P3 besitzen (Z. H. Jonathan, Bioorg. Med. Lett. 9,

3459-3464, 1999 und Übersichtsarbeit: Zhu und Scarborough Current Opinion in Cardiovascular, Pulmonary & Renal Investigational Drugs 1999, 1, 63-88.) In der Anmeldung WO 01/96366 sind Hemmstoffe offenbart, die sich von acyliertem Amidino-benzylamin ableiten und neben einer natürlichen Aminosäure in P2 einen D-Ser-Ether oder ein vergleichbares Derivat einer unnatürlichen Aminosäure enthalten. Verbindungen diese Typs hemmen sowohl F Xa ($K_i = 30 \text{ nM}$ für die wirksamste Verbindung) als auch die Gerinnung von menschlichem Blutplasma sehr wirksam. Allerdings haben Verbindungen diese Typs nur unzureichende pharmakokinetische Eigenschaften für eine Anwendung in vivo; sie werden nach oraler Gabe kaum resorbiert und im Versuchstier nach i.v.-Gabe sehr schnell aus der Zirkulation eliminiert.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zu Grunde, einen auch für therapeutische Anwendungen geeigneten Wirkstoff anzugeben, der den Gerinnungsfaktor Xa mit hoher Aktivität und Spezifität hemmt und der nach i.v.- oder s.c.-Gabe möglichst lange im Körper zirkuliert.

Überraschend wurde gefunden, dass acyliertes Amidino-benzylamin gemäß der im Patentanspruch 1 angeführten allgemeinen Formel I, insbesondere Verbindungen des 4-Amidino-benzylamins, bei denen R_1 Y, X, R_2 , R_3 und R_4 natürliche und/oder unnatürliche Aminosäuren ergeben, dann sowohl Faktor Xa sehr wirksam inaktivieren als auch insbesondere nach i.v.- oder s.c.-Gabe langsam aus der Zirkulation eliminiert werden, wenn neben der Amidinofunktion weitere geladene Gruppen, vorzugsweise Carboxyl, Amino, Amidino, Hydroxyamidino, Amidrazono oder Guanidino eingeführt werden. Die Carboxylgruppen können auch geschützt in Form ihrer Ester vorliegen, wobei bevorzugt Ethylester Verwendung finden. Diese Ester werden in vivo teilweise in die freien Säuren umgewandelt.

Besonders bevorzugte Verbindungen sind in den Unteransprüchen aufgeführt.

Einen besonders bevorzugten Hemmstoff von Faktor Xa, der besonders langsam eliminiert wird, bildet dabei Amidino-benzylamin, wenn die Amidinogruppe in 4-Position steht, als Aminosäuren Glutaminsäure und D-Serin(tert.-butyl) gebunden sind und wenn die Verbindung eine N-terminale Schutzgruppe R₅ aus einem Aryl- bzw. Aralkyl-sulfonyl-Rest aufweist.

Neben der Inaktivierung von Faktor Xa werden die zusätzlich geladenen 4-Amidino-benzylamin-Derivate auf vorteilhafte und überraschende Weise sehr langsam eliminiert, so dass die erfindungsgemäßen Verbindungen eine neue Gruppe von hochaktiven F Xa-Hemmstoffen darstellen.

Die Verbindungen liegen in der Regel als Salze, vorzugsweise mit Mineralsäuren, bevorzugt als Hydrochloride, vor oder vorzugsweise als Salze mit geeigneten organischen Säuren.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können in prinzipiell bekannter Weise, wie nachfolgend beschrieben, beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

Aus dem kommerziell erhältlichen 4-Cyanobenzylamin (Showa Denko, Japan) wird das Boc-geschützte 4-Acetyloxamidinobenzylamin nach dem Fachmann bekannten Verfahren gewonnen. Nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe erfolgt die Ankopplung der weiteren Aminosäuren und der Schutzgruppe R₅ mittels Standardkopplungsmethoden mit Boc als N-terminaler Schutzgruppe. Die zweite Aminosäure kann auch direkt als N-aryl- bzw. N-aralkyl-sulfonyl-geschützte Aminosäure gekoppelt werden. Die Peptidanaloga werden sequentiell, beginnend vom Acetyloxamidino-benzylamin, aufgebaut. Die meisten Zwischenprodukte kristallisieren gut und lassen sich damit einfach reinigen. Die Endreinigung der

Hemmstoffe erfolgt auf der letzten Stufe vorzugsweise über präparative, reversed-phase HPLC.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Arzneimittel enthaltend einen erfindungsgemäßen Hemmstoff sowie weitere pharmazeutisch geeignete Hilfs- und/oder Zusatzstoffe. Geeignete Hilfs- und/oder Zusatzstoffe, die z.B. der Stabilisierung und/oder Konservierung des Arzneimittels dienen, sind dem Fachmann allgemein geläufig (z.B. Sucker H. et al., (1991) Pharmazeutische Technologie, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart). Hierzu zählen beispielsweise physiologische Kochsalzlösungen, Ringer-Dextrose, Ringer-Laktat, entmineralisiertes Wasser, Stabilisatoren, Antioxidantien, Komplexbildner, antimikrobielle Verbindungen, Proteinaseinhibitoren und/oder inerte Gase.

Das Arzneimittel könnte beispielsweise in parenteraler Anwendungsform, insbesondere in intraartikler, intravenöser, intramuskulärer oder subcutaner Form, in enteraler Anwendungsform, insbesondere zur oralen oder rektalen Anwendung, oder in topischer Anwendungsform, insbesondere als Dermatikum, angewendet werden. Bevorzugt sind intravenöse oder subkutane Anwendungen.

In einer Ausführungsform der Erfindung wird das Arzneimittel beispielsweise in Form einer Tablette, eines Dragées, einer Kapsel, eines Pellets, Suppositoriums, einer Lösung, insbesondere einer Injektions- oder Infusionslösung, von Augen-, Nasen und Ohrentropfen, eines Safts, einer Kapsel, einer Emulsion oder Suspension, eines Globuli, Styli, Aerosols, Puders, einer Paste, Creme oder Salbe eingesetzt.

Die Erfindung soll nachstehend anhand von drei Ausführungsbeispielen näher erläutert werden, ohne sie zu beschränken

5

Ausführungsbeispiel 1:

Synthese von Benzylsulfonyl-D-Ser(tBu)-Glu-4-Amidino-benzylamid x TFA

10 **1.1 Boc-4-Cyano-benzylamid**

20 g (0,151 mol) 4-Cyano-benzylamin wurden in 300 ml H₂O, 150 ml Dioxan und 150 ml 1 N NaOH gelöst. Unter Eiskühlung wurden 37,5 ml Di-tert.-butyl-dicarbonat zugetropft und eine Stunde bei 0 °C sowie weitere 24 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Dioxan wurde im i.V. entfernt und das Produkt wurde in
15 Essigester und 5 % KHSO₄-Lösung aufgenommen. Die Essigesterphase wurde 3Mal mit 5 %-iger KHSO₄- und 3-mal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i.V. eingengt (weiße Kristalle). HPLC: Acetonitril/H₂O, Elution bei 44,1 % Acetonitril; Ausbeute: 30,48 g (0,131 mol), 87 %.

20 **1.2 Boc-4-Acetyloxamidino-benzylamid**

Nach Judkins et al. (Synthetic Comm. 26, 4351-4367, 1996) wurden 30,48 g (0,131 mol) Boc-4-Cyano-benzylamid mit 13,65 g (0,197 mol) Hydroxylamin x HCl und 34 ml (0,197 mol) DIEA in 300 ml abs. Ethanol gelöst. Es wurde 2 Std. unter Rückfluss gekocht und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach
25 wurde der Ansatz i.V. eingengt, der Rückstand in ca. 200 ml Essigsäure gelöst und mit 18,67 ml (0,197 mol) Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 1 Std. wurde erneut eingengt, in Essigester gelöst und bei 0 °C je 3-mal mit 5 %iger KHSO₄- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ und

Einengen i.V. fiel ein weißes Pulver an. HPLC: Acetonitril/H₂O, Elution bei 32,0 % Acetonitril; Ausbeute: 31,3 g (0,102 mol) 78 %.

1.3 4-Acetyloxamidino-benzylamin x HCl

- 5 5 mmol Boc-4-Acetyloxamidino-benzylamid werden in 20 ml 1 N HCl in Eisessig gelöst und 45 min bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dann wird i.V. weitgehend eingengt, das Produkt mit trockenem Diethylether gefällt, abgefrittet, nochmals mit frischem Ether gewaschen und i.V. getrocknet. Auf Grund der quantitativen Umsetzung wurde das Produkt ohne weitere Reinigung für den
- 10 nächsten Syntheseschritt eingesetzt.

1.4 Boc-Glu(OBz)-4-Acetyloxamidino-benzylamid

- Die Kopplung von Boc-Glu(OBz)-OH (Orpegen, Heidelberg) an 4-Acetyloxamidino-benzylamin x HCl erfolgte nach Frérot et al. (Tetrahedron 47, 259 ff., 1991). Dazu wurden 2,27 g (9,3 mmol) 4-Acetyloxamidino-benzylamin x HCl und 3,138 g (9,3 mmol) Boc-Glu(OBz)-OH in ca. 25 ml DMF gelöst. Bei
- 15 0 °C wurden 4,84 g (9,3 mmol) PyBOP und 3,878 ml (27,9 mmol) TEA zugegeben und der pH-Wert mit TEA auf 9 eingestellt. Nach 1 Std. Rühren bei Raumtemperatur wurde i.V. eingengt, in Essigester aufgenommen und je 3-mal sauer, basisch und neutral gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und i.V. eingengt. Aus-
- 20 beute: 4,1 g (7,8 mmol) 84 %.

1.5 H-Glu(OBz)-4-Acetyloxamidino-benzylamid x HCl

- 4,1 g (7,8 mmol) Boc-Glu(Bz)-4-Acetyloxamidino-benzylamid wurden in 100 ml
- 25 1 N HCl in Eisessig gelöst und 45 min bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dann wurde i.V. weitgehend eingengt und mit trockenem Diethylether gefällt, danach abgefrittet und das Produkt nochmals mit frischem Ether gewaschen. Nach

Trocknen des Produkts i.V. wurde es ohne weitere Aufreinigung für die Synthese nach Punkt 1.7 eingesetzt.

1.6 Benzylsulfonyl-D-Ser(tBu)-OH

5 525 mg (3,257 mmol) H-D-Ser(tBu)-OH und 1,187 ml (6,824 mmol) DIEA wurden in 75 ml 50 % Acetonitril gelöst. Dann wurden 591 mg (3,102 mmol) Benzylsulfonylchlorid zugegeben und 12 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde i.V. eingeeengt, mit Essigester aufgenommen und je 3-mal sauer und neutral gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde i.V. eingeeengt. Ausbeute: 743
10 mg (2,357mmol) 76 %.

1.7 Benzylsulfonyl-D-Ser(tBu)-Glu(OBz)-4-Acetyloxamidino-benzylamid

136 mg (0,433 mmol) Benzylsulfonyl-D-Ser(tBu)-OH und 194 mg (0,433 mmol) H-Glu(OBz)-4-Acetyloxamidino-benzylamid x HCl wurden in 5 ml abs. DMF
15 gelöst. Unter Eiskühlung wurden 225 mg (0,433 mmol) PyBOP und 230 µl (1,32 mmol) DIEA zugegeben. Nach 2 Std. wurde i.V. eingeeengt, mit Essigester aufgenommen und je 3-mal sauer, basisch und neutral gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde i.V. eingeeengt und ohne weitere Aufarbeitung nach Punkt
20 1.8 hydriert. Ausbeute: 242 mg (0,342 mmol) 79 %.

1.8 Benzylsulfonyl-D-Ser(tBu)-Glu-4-Amidino-benzylamid x TFA

242 mg (0,342 mmol) Bzls-D-Ser(tBu)-Glu(OBz)-4-Acetyloxamidino-benzylamid wurden in 30 ml 90 %iger Essigsäure gelöst. Anschließend wurden
unter Argon 20 mg 10 % Palladium auf Aktivkohle zugesetzt. Argon wurde durch
25 eine Wasserstoffatmosphäre ersetzt und der Ansatz unter Rühren 24 Std. hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat i.V. eingeeengt und das Produkt mit präparativer reversed-phase HPLC gereinigt (Acetonitril/H₂O, 0,1 % Trifluoressigsäure, Elution bei 34,9 % Acetonitril).

2. Methoden

Analytische HPLC: Shimadzu LC-10A System, Säule: Vydac C₁₈, 5 µm (250 x 4 mm) Lösungsmittel A: 0,1 % TFA in Wasser, B: 0,1 % TFA in ACN, Gradient: 10 % B bis 60 % B in 50 min, 1 ml/min Fluß, Detektion bei 220 oder 215 nm.

- 5 Präparative HPLC: Shimadzu LC-8A System, Säule: Knauer C₁₈, 5 µm (250 x 32 mm) Lösungsmittel A: 0,1 % TFA in Wasser, B: 0,1 % TFA in ACN, Gradient: 10 % B bis 55 % B in 120 min, 10 ml/min Fluß, Detektion bei 220 nm.

Ausführungsbeispiel 2:

10

Hemmung von F Xa durch ausgewählte Verbindungen mit Z = 4-Amidino

R ₅	Konfiguration R ₄	R ₄	R ₃	X-R ₂	Y-R ₁	K _i (µM)
Bz-SO ₂	D	CH ₂ -O-tBu	H	CH ₂	CH ₂	0,050
Bz-SO ₂	D	CH ₂ -O-tBu	H	CH-CH ₂ -COOH	CH ₂	1,2
Bz-SO ₂	D	CH ₂ -O-tBu	H	CH-(CH ₂) ₂ -COOH	CH ₂	0,25

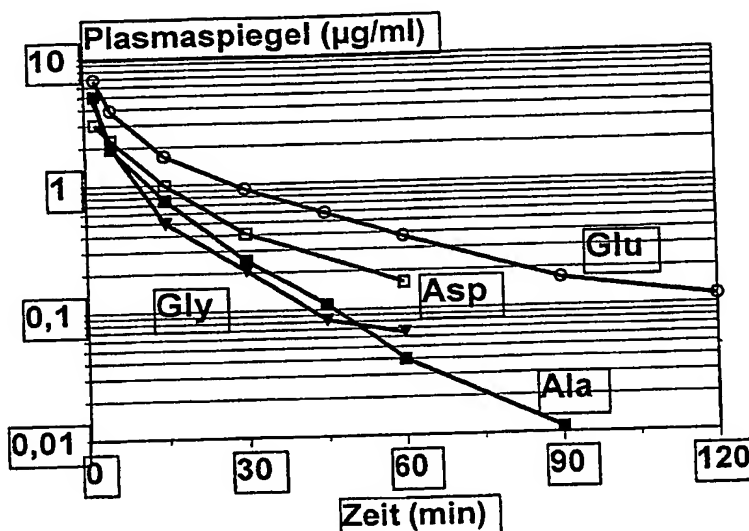
Bestimmung der Hemmwirkung

- 15 Zur Bestimmung der Hemmwirkung wurden 200 µl Tris-Puffer (0,05 M, 0,154 M NaCl, 5% Ethanol, pH 8,0; enthält den Inhibitor), 25 µl Substrat (Moc-D-Nle-Gly-Arg-pNA in H₂O; Pentapharm Ltd., Basel, Schweiz) und 50 µl F Xa (vom Rind, Diagnostic Reagents Ltd, Thame, GB) bei 25 °C inkubiert. Nach 3 min wurde die Reaktion durch Zugabe von 25 µl Essigsäure (50%) unterbrochen und
- 20 die Absorption bei 405 nm mittels Microplate Reader (MR 5000, Dynatech, Denckendorf, Deutschland) bestimmt. Die K_i-Werte wurden nach Dixon (Biochem. J.

55, 170-171, 1953) durch lineare Regression mittels eines Computerprogramms ermittelt. Die K_i -Werte sind das Mittel aus mindestens drei Bestimmungen.

Ausführungsbeispiel 3:

- 5 Elimination nach i.v.-Gabe von 1 mg/kg Körpergewicht an der Ratte von Derivaten des Benzylsulfonyl-D-Ser(tBu)-Gly-4-amidinobenzylamids mit Ala, Asp bzw. Glu in P2-Position



20 Tierversuche

Weibliche Wistar Ratten (240-300 g Körpergewicht) wurden narkotisiert (Ethylurethan 2,5 g/ml in NaCl, 0,5 ml/100 g Ratte), anschließend erfolgte die Präparation der am Hals gelegenen *A. carotis*. Ein in diesem Gefäß fixierter Katheter ermöglichte die Blutentnahme zu festgelegten Zeiten. Das Applikationsvolumen betrug 0,5 ml, als Applikationslösung wurde 0,9% NaCl eingesetzt. Blutproben à 500 µl (versetzt im Verhältnis 19 + 1 mit 1,04 M Natriumcitrat) wurden zu fol-

25

genden Zeitpunkten entnommen: 2, 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240 und 270 min. Der entstandene Blutverlust wurde unmittelbar nach Entnahme der Probe mit 500 µl 0,9 % NaCl-Lösung kompensiert. Citratplasma wurde durch Zentrifugation des Blutes bei 1200*g, für 10 min erhalten. Die Konzentration der
5 Wirkstoffe im Plasma wurde mittels HPLC ermittelt.

Verwendete Abkürzungen:

	Ac	Acetyl
	Boc	tert.-Butyloxycarbonyl
10	Bz	Benzyl
	DIEA	Diisopropylethylamin
	DMF	N,N-Dimethylformamid
	i.V.	im Vakuum
	PyBOP	Benzotriazol-1-yl-N-oxy-tris(pyrrolidino)phosphoniumhexafluoro-
15		phosphat
	TEA	Triethylamin
	TFA	Trifluoressigsäure
	THF	Tetrahydrofuran
	tBu	tert.-Butyl

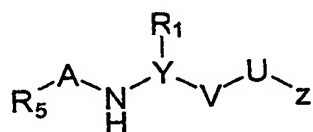
Curacyte AG

11. März 2002
C37295 BÖ/ATe

Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel I

5



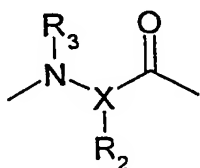
(I)

wobei

10

A P₂—P₁ mit

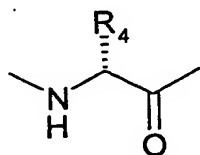
P₁ =



15

und

P₂ =



20

ist;

R₁ H oder -(CH₂)_aCOOR₆ mit a = 0, 1, 2, 3, 4 oder 5, vorzugsweise mit a = 0, 1 oder 2, ist, wobei R₆ ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit vorzugsweise 1 bis 6 C-Atomen, insbesondere 1 bis 3 C-Atomen, vor allem Ethyl, ist;

25

R₂ ein H, ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1 bis 8 C-Atomen, vorzugsweise mit 1 bis 3 C-Atomen, oder

$-(CH_2)_cCOOR_8$ mit $c = 1, 2, 3$ oder 4 , wobei R_8 H oder ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit vorzugsweise 1 bis 6 C-Atomen, insbesondere 1 bis 3 C-Atomen, vor allem Ethyl, ist, oder

$-(CH_2)_d-OR_9$ mit $d = 1, 2, 3$ oder 4 , wobei R_9 H ist, oder

5 $-(CH_2)_eOR_{10}$, $-(CH_2)_eSR_{10}$, $-(CH_2)_e$ -Guanidino, $-(CH_2)_e$ -Imidazol oder $-(CH_2)_eNHR_{10}$ mit $e = 1, 2, 3, 4$ oder 5 ist, wobei R_{10} ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1-16, insbesondere 1-8, vor allem 1-3 C-Atomen oder ein substituierter oder unsubstituierter Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest ist, wobei der Alkylrest vorzugsweise 1 bis 16, insbesondere 1 bis 8, vor allem 1 bis 3 C-Atome, und der Aryl- oder Heteroarylrest vorzugsweise 4 bis 14, insbesondere 6 bis 10, vor allem 6 C-Atome und vorzugsweise 1 bis 3 N als Heteroatom besitzt;

10 R_3 H oder $-(CH_2)_bR_7$ mit $b = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$ oder 8 , vorzugsweise mit $b = 2$ oder 3 , ist, wobei R_7 H, ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen, vorzugsweise mit 1 bis 3 C-Atomen, oder ein geladener Rest, vorzugsweise einer $-(CH_2)_jCOOR_{13}$, $-(CH_2)_jSO_2R_{13}$, $-(CH_2)_jNH_2$, $-(CH_2)_j$ -Amidino-, $-(CH_2)_j$ -Hydroxyamidino- oder $-(CH_2)_j$ -Guanidino-Gruppe mit $j = 0, 1$ oder 2 ist, wobei R_{13} H oder ein Alkylrest mit vorzugsweise 1 bis 6 C-Atomen, insbesondere 1 bis 4, vor allem Ethyl, ist;

20 R_4 ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1 bis 8, vorzugsweise 1 bis 3, C-Atomen, $-(CH_2)_fOR_{11}$, $-(CH_2)_fSR_{11}$, $-(CH_2)_f$ -Guanidino, $-(CH_2)_f$ -Imidazol oder $-(CH_2)_fNHR_{11}$ mit $f = 1, 2, 3, 4$ oder 5 , vorzugsweise 1 oder 2, insbesondere 1, ist, wobei R_{11} ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1 bis 16, vorzugsweise 1 bis 8, insbesondere 1-4 C-Atomen, vor allem tButyl oder ein substituierter oder unsubstituierter Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest ist, wobei der Alkylrest vorzugsweise 1 bis 16, insbesondere 1 bis 8, vor allem 1 bis 3 C-Atome und der Aryl- oder Heteroarylrest vorzugsweise 4 bis 14, insbesondere 6

bis 10, vor allem 6 C-Atome und vorzugsweise 1 bis 3 N als Heteroatom besitzt; und

5 R_5 $-(CH_2)_g(CH_3)_h$, $-(CH_2)_i$ -Aryl mit $g + h = i = 0, 1, 2$ oder 3, $-SO_2R_{12}$, $-COR_{12}$, oder $-COOR_{12}$ ist, wobei R_{12} ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-16, vorzugsweise 1 bis 8, insbesondere 1-4, vor allem 1-2 C-Atomen, ein substituierter oder unsubstituierter Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest, ein Adamantyl-, ein Campher-, ein Cyclohexylmethylrest, vorzugsweise Benzyl, ist,

10 wobei R_5 mit einer geladenen oder ungeladenen Gruppe, vorzugsweise einer $-(CH_2)_jCOOR_{13}$, $-(CH_2)_jSO_2R_{13}$, $-(CH_2)_jNH_2$, $-(CH_2)_j$ -Amidino-, $-(CH_2)_j$ -Hydroxyamidino- oder $-(CH_2)_j$ -Guanidino-Gruppe mit $j = 0, 1$ oder 2 modifiziert sein kann, wobei R_{13} H oder ein Alkylrest mit vorzugsweise 1 bis 6 C-Atomen, insbesondere 1 bis 4, vor allem Ethyl, ist;

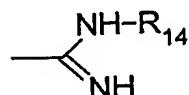
15 U ein Phenyl- oder Cyclohexylrest ist oder ein Heterophenyl- oder Heterocyclohexylrest mit vorzugsweise mindestens einem N, S oder O als Heteroatom, insbesondere Pyridin, Piperidin oder Pyrimidin, ist;

20 V $(CH_2)_n$ mit $n = 0, 1, 2$ oder 3, vorzugsweise 0, ist;

X N oder CH, vorzugsweise CH, ist;

Y N oder $(CH)_m$ mit $m = 0$ oder 1, vorzugsweise CH, ist;

Z in 3- oder 4-Position vorkommt und eine Aminomethyl-, eine Guanidinofunktion oder eine Aminogruppe



ist, wobei R_{14} H, OH, NH, $-COR_{15}$ oder $-COOR_{15}$ ist, wobei R_{15} ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1 bis 16, vorzugsweise 1 bis 8,

insbesondere 1 bis 4, vor allem 1 bis 2 C-Atomen oder ein substituierter oder unsubstituierter Aryl- oder Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest ist, wobei der Alkylrest vorzugsweise 1 bis 16, insbesondere 1 bis 8, vor allem 1 bis 4 und besonders bevorzugt 1 bis 2 C-Atome und der Aryl- oder Heteroarylrest vorzugsweise 4 bis 14, insbesondere 6 bis 10, vor allem 6 C-Atome und vorzugsweise 1 bis 3 N als Heteroatom besitzt.

dadurch gekennzeichnet, dass ein oder mehrere geladene Reste vorzugsweise abgeleitet von $-\text{COOH}$, $-\text{CH}(\text{COOH})_2$, $-\text{SO}_2\text{H}$, NH_2 , einer Amidino-, Hydroxyamidino-, Amidrazono- oder Guanidinogruppe in den Resten R_1 , R_2 , R_3 oder R_5 vorhanden sind;

oder eine Verbindung der allgemeinen Formel I in Form eines Prodrugs oder in Form ihres Salzes.

15

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei U an 1, 2 oder 3 Positionen vorzugsweise mit einem Halogen, insbesondere Fluor oder Chlor, oder einem Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Methoxy-, Ethoxy-, oder Propoxyrest substituiert ist.

20 3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, wobei eine Carboxylgruppe als Ester, bevorzugt als Ethylester, geschützt vorliegt.

25 4. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3 in Form eines Prodrugs, wobei R_9 in diesem Fall ein Alkylcarbonyl-, Aralkylcarbonyl-, Alkylloxycarbonyl- oder Aralkyloxycarbonyl-Rest ist, wobei der Alkylrest vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 C-Atome und der Arylrest vorzugsweise 5 bis 8, insbesondere 6 C-Atome besitzt.

5. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass im Amidinobenzylamidrest die Amidinogruppe in 4-Position steht und dass A die Aminosäuren Glu—D-Ser(tBu) bedeutet und dass R₅ ein mit einer Carboxylgruppe versehener Aryl- oder Aralkylsulfonyl-Rest mit 1 bis 16, vorzugsweise 1 bis 8, insbesondere 1 bis 4, vor allem 1 bis 2 C-Atomen im Alkylrest und 6 bis 14, vorzugsweise 6 bis 10, insbesondere 6 C-Atomen im Arylrest ist, der an Glu gebunden ist.
- 10 6. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Substituent ein Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, insbesondere Fluor oder Chlor, ist.
- 15 7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sequentiell die entsprechenden Aminosäuren an ein 4-Acetyloxamidinobenzylamin angekoppelt werden, wobei die N-terminale Aminosäure entweder den R₅-Rest bereits trägt oder dieser anschließend daran gebunden wird.
- 20 8. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 sowie pharmazeutisch geeignete Hilfs- und/oder Zusatzstoffe.
- 25 9. Arzneimittel nach Anspruch 8, wobei das Arzneimittel in Form einer Tablette, eines Dragées, einer Kapsel, eines Pellets, Suppositoriums, einer Lösung, insbesondere einer Injektions- oder Infusionslösung, von Augen-, Nasen und Ohrentropfen, eines Safts, einer Kapsel, einer Emulsion oder Suspension, eines Globuli, Styli, Aerosols, Puders, einer Paste, Creme oder Salbe eingesetzt wird.

10. Verwendung einer Verbindung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis
6 oder eines Arzneimittels gemäß einem der Ansprüche 8 oder 9 zur Therapie
oder Prophylaxe einer kardiovaskulären Erkrankung oder eines thromboem-
5 bolischen Ereignisses, insbesondere in oraler, subkutaner, intravenöser oder
transdermaler Form.

10 11. Verwendung einer Verbindung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis
6 oder eines Arzneimittels gemäß einem der Ansprüche 8 oder 9 zur Diagnose
eines thromboembolischen Ereignisses.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue Hemmstoffe des Gerinnungsfaktor Xa, ihre Herstellung und Verwendung zur Therapie, Prophylaxe und Diagnose von kardiovaskulären Erkrankungen und thromboembolischer Ereignisse.

5

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.